

FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS - HOTEL DIEU
PARIS

ANNÉE 1971

N°

45

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR
Jean AUDOLI
Né le 7 Juillet 1942, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

**INTERET DE L'ASSOCIATION
CHLORHYDRATE DE PARGYLINE - METHYCLOTHIAZIDE
DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE**

Président de thèse: Monsieur le Professeur Paul MILLIEZ

Imprimerie FÈVRE
44, Avenue du Président-Wilson
93 - MONTREUIL
1971

FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS - HOTEL DIEU
PARIS

ANNÉE 1971

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean AUDOLI

Né le 7 Juillet 1942, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

**INTERET DE L'ASSOCIATION
CHLORHYDRATE DE PARGYLINE - METHYCLOTHIAZIDE
DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE**

Président de thèse: Monsieur le Professeur Paul MILLIEZ

Imprimerie FÈVRE
44, Avenue du Président-Wilson
93 - MONTREUIL
1971

RECHERCHES SUR L'ACTION DE L'HYDROXYDURE

PAR

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

PAR

LEON AUGUST

PRÉSENTÉE ET DÉFENDUE

PAR LE DOCTEUR EN MÉDECINE



INTÉRET DE L'ASSOCIATION

CIRCONVOYANTE DE PANGYLIN - METHYLOCTINAZINE

DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

PRÉSENTÉE À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE LEIDEN

LEIDEN 1977

LA BIBLIOTHÈQUE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

DE L'UNIVERSITÉ DE LEIDEN

A M E S P A R E N T S

A M A F E M M E

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL MILLIEZ

PROFESSEUR DE CLINIQUE MEDICALE

A LA FACULTE DE MEDECINE BROUSSAIS - HOTEL DIEU - PARIS

QUI A ACCEPTE DE PRESIDER CETTE THESE

AVEC MA RESPECTUEUSE RECONNAISSANCE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE PH. TCHERDAKOFF

QUI A BIEN VOULU ME CONSEILLER

DANS LA REALISATION DE CETTE THESE

P L A N

I - INTRODUCTION

II - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

- A - Chlorhydrate de Pargyline
- B - Méthyclothiazide
- C - Euditron

III - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

- A - Chlorhydrate de Pargyline
 - . Toxicité
 - . Propriétés pharmacologiques
- B - Méthyclothiazide

IV - ACTION DES IMAO DANS L'HYPERTENSION

- A - Historique
- B - Position du problème
- C - Hypothèses émises
- D - Etude hémodynamique

V - ACTION DES DIURETIQUES THIAZIDIQUES DANS L'HYPERTENSION

VI - EXPERIMENTATIONS CLINIQUES

- A - Conditions expérimentales (précautions)
- B - Expérimentations utilisant la pargyline seule
 - . P. Milliez et Ph. Tcherdakoff
 - . H. Warembourg et M. Bertrand
- C - Expérimentations utilisant l'association
 - Intérêt de l'association
 - . M.J. Bryant et col.
 - Preuves de son efficacité
 - . A.I. Sutnick
 - . J. Lenègre et L. Scebat
 - . P. Chiche
 - . R.J. Dorris et col.
- Le médicament sous sa forme définitive
 - . H.J. Hamm
 - . N. Shafer

.../...

D - Effets secondaires

- . Troubles orthostatiques
- . Insomnie
- . Autres effets secondaires
- . Effets sur le psychisme
- . Effets sur l'angine de poitrine
- . Troubles liés à l'administration de la méthyclothiazide
- . Tolérance biologique

VII - CONDUITE DU TRAITEMENT

- A - Traitement d'attaque
- B - Traitement d'entretien

VIII - CONCLUSION

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

I - I N T R O D U C T I O N

L'Euditron° est l'association d'un diurétique thiazidique : la Méthyclo-thiazide et d'un inhibiteur de la mono-amine-oxydase (IMAO) : le Chlorhydrate de Pargyline.

Toute l'originalité de ce produit résulte, en effet, de l'utilisation de ce dernier constituant dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Si cette famille de corps définie par l'inhibition d'une enzyme a déjà fourni des armes thérapeutiques dans le domaine neuro-psychiatrique, son emploi dans le cadre de la pathologie cardio-vasculaire se limitait pratiquement, jusqu'à ces dernières années - du moins en France - au traitement symptomatique de l'angine de poitrine. Il semble qu'aujourd'hui, par l'intermédiaire du Chlorhydrate de Pargyline, elle soit en mesure d'apporter une contribution sérieuse au traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Le Chlorhydrate de Pargyline a bénéficié aux U.S.A. de nombreuses études et expérimentations, à la fois dans le cadre des recherches entreprises pour élucider le mécanisme d'action des IMAO, et dans celui de son utilisation, seul ou en association, pour le traitement de l'hypertension.

L'Euditron est d'ailleurs commercialisé et utilisé dans ce pays, sous le nom d'Eutron, depuis 1965.

En France, le Chlorhydrate de Pargyline, seul ou en association avec la Méthyclothiazide, a été l'objet :

- d'une part, d'une expertise toxicologique et pharmacologique effectuée en 1965 par le Professeur Agrégé J. Boissier ;

.../...

- d'autre part, d'expertises et d'expérimentations cliniques, à Paris en particulier, dans les services de MM. les professeurs Lenègre, Milliez, Tcherdakoff et du Docteur Chiche.

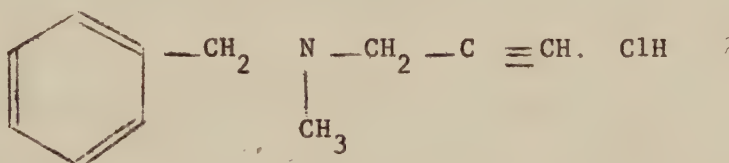
Nous nous proposons, au cours de cet exposé, de faire le point des principaux travaux réalisés sur ce produit et de montrer l'intérêt qu'il présente à nos yeux dans le cadre du traitement d'une affection qui demeure au tout premier plan des préoccupations thérapeutiques de notre époque.

II - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Destiné à la prise orale et présenté sous forme de comprimés, l'Euditron est le produit de l'association de Chlorhydrate de Pargyline et de Méthylclothiazide.

A - Le Chlorhydrate de Pargyline

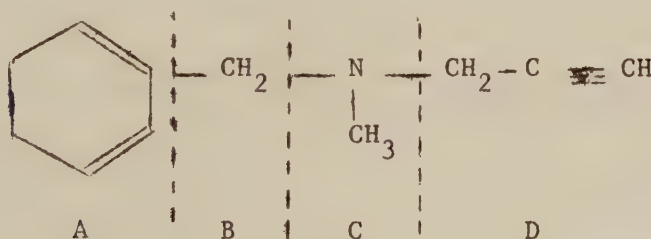
C'est la dénomination commune officielle du produit qui répond à la formule chimique suivante :



Il s'agit du N-benzyl-N-méthyl-2-propynylamine sous forme de chlorhydrate.

Ce corps est d'emblée remarquable par l'absence de radicaux hydrazine (R-NH-NH-R), ce qui le distingue de la plupart des autres IMAO et semble expliquer sa faible toxicité.

Des recherches ont été effectuées dans le but de situer sur la molécule les fonctions chimiques en rapport avec les propriétés pharmacologiques. Une centaine de variations de la molécule ont été étudiées en fonction de leur activité inhibitrice de la MAO par Swett et col.⁽¹⁾

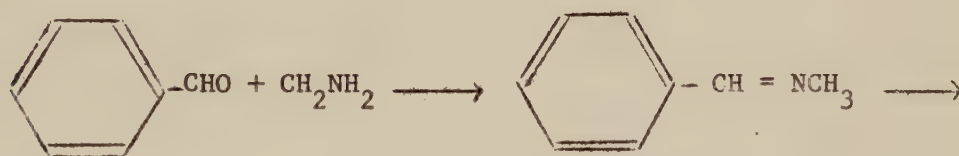


Si l'on effectue des substitutions au niveau de chacun des quatre composants A, B, C et D de la molécule, il apparaît que seules les modifications portant sur les parties C et D entraînent une diminution de l'activité IMAO. En particulier, la triple liaison est essentielle et la partie D de la molécule doit être en β sur l'azote pour inhiber l'enzyme.

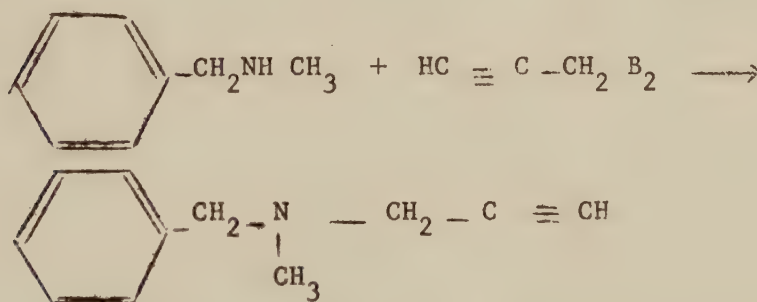
Il n'y a pas de modifications si l'on déméthyle l'azote, mais par contre, il apparaît une forte diminution de l'activité IMAO lorsqu'on substitue le radical méthyl de la partie C par des radicaux alkyl, alkenyl, alkynyl, acyl ou aromatiques.

La synthèse de la pargyline, effectuée par les mêmes auteurs⁽¹⁾ est assez simple :

le benzaldéhyde est condensé avec méthylamine pour donner une base de Schiff



laquelle est hydrogénée pour donner la benzylméthylamine



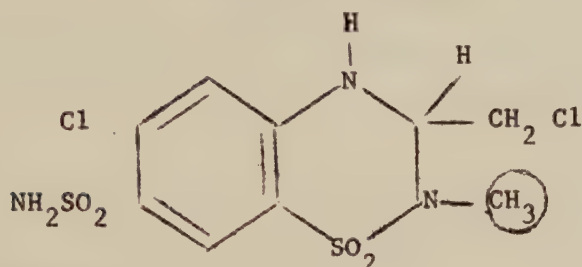
qui est alkylée par le bromure de propargyl pour donner la pargyline.

.../...

B - La Méthyclothiazide

Ce produit répond à la formule suivante :

1,1-dioxyde de la 6-chloro-3-chlorométhyl-2-méthyl-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine.



C - L'Euditron

Correspond à l'association de ces deux produits.

Il est présenté sous forme de comprimés qui renferment les deux principes actifs dans les quantités suivantes :

. Chlorhydrate de Pargyline	25 mg
. Méthyclothiazide	2,5 mg

III - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

A - Propriétés pharmacologiques du Chlorhydrate de Pargyline

Avant d'être associé à la Méthyclothiazide, le Chlorhydrate de Pargyline a d'abord été utilisé isolément comme principe actif d'un produit commercialisé aux U.S.A. sous le nom d'Eutonyl.

Un comprimé d'Eutonyl renferme 25 mg de Chlorhydrate de Pargyline, c'est-à-dire la même quantité que dans un comprimé d'Euditron.

L'Eutonyl a fait l'objet d'une expertise toxicologique et pharmacologique effectuée par le Professeur Agrégé J. Boissier⁽²³⁾, à Paris en 1965. C'est de cette étude que nous avons extrait les résultats exposés dans ce qui suit.

1. Etude de la toxicité

a) toxicité aiguë

Elle a été étudiée chez la souris et le rat pour le principe actif et pour les comprimés terminés, sous différentes formes d'administration.

Les résultats en sont présentés dans le tableau ci-après.

L'auteur conclut que " la pargyline présente une toxicité aiguë modérée qui augmente très légèrement dans le temps, sans que l'on puisse parler de toxicité retardée ".

.../...

VOIE D'ADMINISTRATION	FORME D'ADMINISTRATION	DL 50 24 h	DL 50 8 jours	OBSERVATIONS
<u>SOURIS</u>				
orale	principe actif	840 mg /kg	760 mg /kg	600 mg/kg : tremblements légers. 800 à 1 000 mg/kg : tremblements, respira- tion haletante incoordination motrice.
voie I.V.	principe actif	138 mg /kg	135 mg /kg	100 mg/kg : prostration sitôt après l'injection. 110-140 mg/kg : meurent 15 à 30 mn après injection. 150-160 : meurent 15 sec. après.
voie I.P. souris isolées	principe actif	420 mg /kg	400 mg /kg	400 mg : excitation entrecoupée de prostra- tion. 600 mg : meurent en convulsions. 800 mg : ataxie et mort en convulsant.
voie I.P. souris groupées	principe actif	310 mg /kg	280 mg /kg	300 mg : très agitées à 1 heure après injection. 500 mg 600 mg : meurent en convulsant.
voie orale	comprimés en solution gommeuse	46 cp/ kg	45 cp/ kg	5 à 40 cp : comportement normal. 50 à 80 cp : excitation juste après le gavage, au bout de 30 minutes : ataxie.
<u>RATS</u>				
voie I.P.	principe actif	DL 50 à 48 heures 205 mg / kg		La mortalité n'augmente pas après 48 heures.
voie orale	principe actif	400 mg / kg		id.
voie orale	comprimés	21,5 cp		id.

b) toxicité à terme

Elle a été étudiée chez le rat et chez le chien.

- Chez le rat

Des lots de 10 rats chacun reçoivent l'Eutonyl, respectivement à des doses de 1, 2 et 4 comprimés par kg de poids, pendant 90 jours. Un lot sert de témoin.

Pendant le premier mois de traitement, on note de l'agressivité et de l'excitation chez les animaux traités, d'intensité proportionnelle aux doses. Ces modifications du comportement ont diminué peu à peu et celui-ci est redevenu normal pendant la deuxième moitié de la durée du traitement.

La courbe de croissance pondérale des rats mâles recevant 4 comprimés/kg de poids se situe nettement en-dessous de celle des rats témoins ; il n'y a pas de décalage important chez les rats femelles.

Des prélèvements de sang, aux fins d'examens hématologiques et biologiques, effectués aux jours zéro, 45 et 90, ne montrent aucune altération des constantes biologiques, notamment en ce qui concerne celles exprimant l'état des fonctions hépatiques et rénales.

Les mêmes constatations ont été faites pour le poids des organes prélevés chez les animaux sacrifiés le 31ème jour (surrénale, rate, coeur, estomac, reins, testicules, foie).

Les études histologiques pratiquées sur ces organes n'ont montré aucune lésion, excepté un aspect anormalement granuleux et clair du cytoplasme au niveau des cellules hépatiques, et ceci d'une façon discrète.

.../...

- Chez le chien

Cinq chiens reçoivent 6 jours sur 7, pendant trois mois, un comprimé par kg du médicament terminé.

Leur comportement a toujours paru normal, ainsi que leur appétit.

Le dosage des transaminases SGOT et SGPT et de l'ornithine-carbamyl transferase sérique (OCTS) ne montrent pas de modification.

Les organes prélevés à l'autopsie sont normaux ; il en est de même des études histologiques.

L'auteur conclut à l'absence de toxicité générale particulière.

2. Les propriétés pharmacologiques

Il s'agit toujours des résultats d'études effectuées sur le Chlorhydrate de Pargyline seul.

a) L'action in vitro sur la mono-amine-oxydase

L'étude de l'inhibition de désamination oxydative est réalisée en mettant en présence la pargyline, le substrat - en l'occurrence tyramine ou sérotonine - la préparation enzymatique obtenue à partir d'un homogénat de foie de rat.

L'iproniazide ayant subi la même expérimentation et servant de produit de référence, il apparaît que le Chlorhydrate de Pargyline est un puissant inhibiteur de la MAO.

b) Etude de la mobilité spontanée chez la souris

L'actographie en cage de Dews et le test d'évasion montrent, d'une part une augmentation du nombre des rayons traversés, sans qu'il y ait une action amphétaminique rapide, d'autre part une augmentation de la vivacité et à fortes doses, l'apparition d'une agressivité.

.../...

La pargyline est administrée par voie buccale à des doses variant de 50 à 200 mg/kg de poids.

c) Activité anticataleptique

Elle est étudiée par la technique du croisement des pattes homolatérales chez le rat qui reçoit un neuroleptique. Administrée à titre préventif par voie orale ou intra-péritonéale une heure avant la prochlorpémazine la pargyline s'oppose à l'effet cataleptique de ce neuroleptique

Il en est de même lorsqu'elle est administrée à titre curatif, une heure après la prochlorpémazine. Vis-à-vis de la catalepsie induite par le halopéridol, la pargyline fait montre des mêmes propriétés curatives et préventives.

d) L'action antirésérpinique

- Action anti-ptose - La ptose des paupières provoquée chez la souris par la réserpine est contrecarrée par l'administration de pargyline à fortes doses (100 à 200 mg).

- Action antirésérpine sur la température rectale - La chute thermique induite par la réserpine est prévenue par l'administration simultanée de pargyline et cède rapidement quand celle-ci est donnée à titre curatif (chez la souris).

- Action sur les fortes doses de réserpine - Le nombre de rayons lumineux traversés par les souris recevant la réserpine à des doses de 16 mg/kg par voie intra-péritonéale augmente avec la dose de pargyline administrée préventivement pendant 8 jours.

La pargyline possède également une activité antirésérpine vis-à-vis de la potentialisation du sommeil au chloral pour celle-ci et supprime la protection qu'elle exerce sur la toxicité de groupe provoquée par la dexamphétamine.

.../...

e) Potentialisation des convulsions tryptaminiques

Des rats reçoivent 150 mg/kg de poids de pargyline par voie orale, puis 18 heures après subissent une injection de tryptamine de 10 mg/kg ; la dose convulsivante étant de 40 mg. Tous les animaux font des convulsions.

f) Action anti-chlorpromazine

La protection par la chlorpromazine de la toxicité de groupe à la dexamphétamine est levée par l'administration de pargyline (expérimentation chez la souris).

g) Potentialisation de la toxicité à la péthidine

Chez la souris la DL_{50} de la péthidine est abaissée lorsque ces animaux reçoivent la pargyline 4 heures avant (passant de 106 mg/kg de poids à 85 mg/kg).

Le Chlorhydrate de Pargyline possède donc des propriétés essentielles des antidépresseurs thymérétiques de la classification de Delay et Deniker :

- . action anti-cataleptique
- . action anti-réserpine polyvalente
- . potentialisation des convulsions tryptaminiques
- . action anti-chlorpromazine

ce qui permet de la classer dans ce groupe.

D'autre part, à la différence de la plupart des autres IMAO elle ne développe pas de composante amphotaminique, ce qui fait qu'elle n'entraîne pas d'anxiété et peut être utilisée comme hypotenseur (Pr. Agrégé Boissier).

B - Propriétés pharmacologiques de la Méthyclothiazide

Ce corps appartient à la famille des dérivés thiazidiques utilisés pour leurs propriétés diurétiques.

Nous présenterons les hypothèses émises sur leur action dans le traitement de l'hypertension, dans un chapitre spécial (cf Chapitre V - Action des diurétiques thiazidiques dans l'hypertension).

IV - L'ACTION DES IMAO DANS L'HYPERTENSION

A - Historique

La succession des découvertes qui ont conduit à l'utilisation d'un IMAO dans le traitement de l'hypertension apparaît comme une série d'évènements fortuits.

Tout d'abord, la mise en évidence des IMAO représente une conséquence inattendue de l'étude de l'acide isonicotinique, et plus précisément des travaux consacrés aux effets tuberculostatiques de l'isoniazide. Ceux-ci ont conduit à la synthèse de l'iproniazide par Fox en 1951 et ont permis de distinguer parmi ses propriétés, des effets neuro-psychiques qui pouvaient être difficilement attribués à la simple régression des lésions tuberculeuses.

Cependant, c'est Zeller qui, en 1952 met en évidence la propriété qui va faire de ce produit le chef de file d'une famille de corps : l'iproniazide inhibe l'action de la mono-amine-oxydase, tant in vivo qu'in vitro (2).

En 1957 Cesaman à Mexico remarque l'effet bénéfique et également très inattendu de ces produits sur l'angor coronarien que présentaient des déprimés traités par IMAO.

Les auteurs ont, en outre, été frappés par ce qui au début de leur utilisation thérapeutique, était considéré comme un effet secondaire plutôt gênant dans les indications coronariennes et antidépressives l'action hypotensive des IMAO.

Cette constatation est à l'origine de leur utilisation dans le traitement de l'hypertension artérielle.

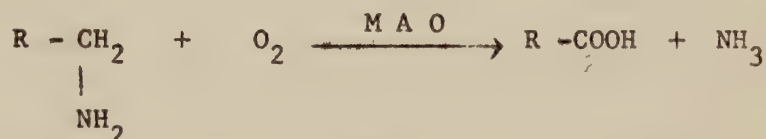
.../...

B - Position du problème

Les recherches ayant pour but d'élucider le mécanisme d'action des IMAO dans l'organisme ont été à l'origine d'un nombre considérable de travaux.

Si la réaction enzymatique au niveau de laquelle ils interviennent et qui les définit paraît peu complexe, il en est tout autrement de la relation qui unit ces corps aux effets biologiques qu'ils déterminent.

Tout d'abord rappelons que les mono-amine-oxydases sont des enzymes qui entraînent la désamination oxydative des mono-amines suivant le schéma :



Les principaux substrats qui se trouvent désaminés dans l'organisme par la MAO appartiennent à la série indolique (dérivés du tryptophane : tryptamine, sérotonine) ou à la série des acides aminés aromatiques : tyramine et catécholamines (adrénaline, noradrénaline et leurs dérivés métaboliques). Le système nerveux central et les fibres sympathiques post-ganglionnaires sont les localisations les plus importantes de la MAO.

L'effet hypotenseur des IMAO apparaît comme paradoxal. D'un point de vue théorique, en effet, on s'attendait plutôt à ce qu'ils entraînent une augmentation des catécholamines puisqu'ils entravent leur dégradation, l'accumulation de noradrénaline ainsi réalisée devant logiquement provoquer une hausse tensionnelle. Or, c'est le contraire qui se passe.

Un grand nombre de travaux ont été entrepris dans le but de fournir une explication à ce phénomène. Mais il ne semble pas qu'en 1970 nous possédions la clé de ce problème.

Nous allons présenter quelques-unes des pistes suivies et les hypothèses émises, la question étant de savoir si la baisse tensionnelle observée est due à une conséquence de l'inhibition de la MAO ou bien si elle relève d'un autre mécanisme.

.../...

C - Les hypothèses émises

- Au niveau de la terminaison neuronale sympathique -

Pour Kopin et Axelrod⁽⁸⁾, la noradrénaline est stockée dans des vésicules où elle est liée à l'ATP, alors que la MAO est stockée dans les mitochondries. La noradrénaline liée est libérée dans le neurone spontanément et sous l'action de certaines drogues (réserpine, guanéthidine), puis est désaminée par la MAO et quitte le nerf sous forme inactive. La noradrénaline libérée par stimulation nerveuse ou par les amines sympathomimétiques est émise sous une forme libre et active.

La MAO n'aurait pas un rôle important dans l'inactivation de cette catécholamine extra-neuronale, ce rôle serait attribué en milieu cellulaire à une autre enzyme : la catéchol-oxyméthyl-transférase (COMT).

Le devenir de la noradrénaline libérée étant, soit de se fixer sur les récepteurs α ou β , soit d'être inactivée par la COMT, soit d'être recaptée sous l'influence d'un mécanisme actif par la terminaison neuronale où la MAO est abondante. Elle sera alors, soit désaminée, soit stockée dans les granules⁽³⁾.

Il apparaît ainsi que la MAO n'aurait pas un rôle déterminant dans le catabolisme des catécholamines, du moins par une action dans ce sens au niveau extra-neuronal⁽⁸⁾. Ce qui conduit à penser que les IMAO n'agiraient pas à ce niveau pour induire la baisse tensionnelle.

- Hypothèse du faux neuro-transmetteur -

On a émis, par contre, l'hypothèse de l'accumulation d'un faux neuro-transmetteur, toujours au niveau de la terminaison sympathique : l'oc-topamine.

Ce produit de la β oxylation de la tyramine verrait sa désamination bloquée par les IMAO ; cette tyramine provenant d'une transformation de la tyrosine intestinale.

.../...

L'octopamine prendrait la place de l'adrénaline et de la noradrénaline dans les vésicules, serait libérée par l'influx nerveux, mais son activité sur les récepteurs α et β est bien moins intense que celle des catécholamines normales ⁽³⁾.

- Hypothèse de l'effet ganglioplégique -

L'augmentation par inhibition de la MAO de l'adrénaline ganglionnaire accentuerait son effet modulateur à ce niveau et aurait un certain effet ganglioplégique ⁽³⁾, ce qui pourrait expliquer son action sur la tension artérielle.

Cependant, Gessa et col. ont montré que les effets hypotenseurs de la pargyline ont lieu chez le chat surrénalectomisé, alors que le blocage ganglionnaire induit par celle-ci est très incomplet et qu'il persiste lorsqu'il est terminé ⁽⁴⁾.

- Les travaux de Gessa et col. ⁽⁴⁾ -

Ces auteurs ont montré que les IMAO, et notamment la pargyline, bloquent la libération de noradrénaline cardiaque par la guanéthidine (chez le chat), et empêchent l'influx nerveux d'exercer son effet sur les terminaisons nerveuses.

En se basant sur le fait que, ni le blocage de l'action des catécholamines sur les sites récepteurs, ni une interférence au niveau de la transmission ganglionnaire ne peuvent être la cause de l'action sympatholytique des IMAO, celle-ci serait due à leur propriété d'empêcher l'influx nerveux de libérer la noradrénaline sur les sites réactifs.

Ces auteurs estiment ainsi que l'action hypotensive des IMAO ne serait pas due au blocage de l'enzyme.

.../...

- Les travaux d'Orvis et col. (7) -

Les conclusions émises précédemment ne sont pas partagées par tous les auteurs. Ainsi Orvis et col. sont d'avis qu'il existe une relation entre l'hypotension et l'action inhibitrice de la MAO.

En effet, chez l'homme, il y a une élévation de l'excrétion urinaire de la tryptamine qui résulte de l'inhibition de la MAO.

Ces auteurs ont montré qu'il y avait un certain parallélisme entre la baisse de la tension artérielle, observée chez des malades traités par la pargyline et l'excrétion urinaire de tryptamine, ce qui irait dans le sens d'un lien entre baisse tensionnelle et inhibition de la MAO. Les controverses persistent donc.

D - Etude hémodynamique

Brest et col. (20) ont étudié la réponse hémodynamique cardiaque et rénale chez 5 sujets soumis au Chlorhydrate de Pargyline.

Ces 5 patients ont eu une réponse hypotensive nette en position debout. La moyenne des débits cardiaques n'a pas été modifiée ; par contre, la moyenne des résistances périphériques a été diminuée de façon significative (66 p. 100 de la valeur initiale). La résistance vasculaire rénale a également été abaissée.

L'action hypotensive de la pargyline (et des autres IMAO) paraît ainsi due essentiellement à la diminution des résistances vasculaires périphériques.

V - L'ACTION DES DIURETIQUES THIAZIDIQUES DANS L'HYPERTENSION

L'action hypotensive des diurétiques en général, et des dérivés thiazidiques en particulier, ne relève pas entièrement de la diminution du volume sanguin résultant de l'augmentation de la diurèse.

Cette déplétion entraînant à son tour une baisse du débit cardiaque est, en effet, transitoire et ces facteurs reviennent à des valeurs normales, alors que l'effet hypotenseur persiste.

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer ce phénomène.

L'action hypotensive pourrait être rapportée à la diminution des résistances vasculaires pariétales. Celle-ci serait due à la baisse de la teneur en sodium des cellules de la paroi des vaisseaux ⁽⁹⁾.

La teneur en sodium de ces cellules étant augmentée chez l'hypertendu, ceci provoquerait leur gonflement par appel d'eau et entraînerait le rétrécissement de la lumière vasculaire. Les diurétiques agiraient en diminuant le sodium intra-cellulaire et par là, le calibre des vaisseaux augmenterait, affaiblissant les résistances périphériques. Cette action étant indépendante de l'action diurétique qui s'exerce au niveau du tube proximal du néphron.

Pour d'autres auteurs, les diurétiques thiazidiques entraînant une déplétion potassique, le rapport potassium intra-cellulaire / potassium extra-cellulaire serait modifié, ce qui augmenterait le seuil d'excitabilité des fibres musculaires. La contractibilité des muscles lisses des parois artérielles et leur tonus serait diminué, et par là, les résistances vasculaires ⁽²⁴⁾.

.../...

Le mécanisme d'action des diurétiques dans l'hypertension n'est donc pas encore connu de façon précise et l'on en reste au domaine des hypothèses.

Quoi qu'il en soit, l'action antihypertensive de la méthyclothiazide a été confirmée par les études de Cohen.

Après une surveillance de trois mois, la tension artérielle moyenne (diastolique additionnée du tiers de la systolique) est tombée de 140 à 120 mm/Hg chez les hypertendus soumis à ce seul traitement.

VI - LES EXPERIMENTATIONS CLINIQUES

A - Les conditions d'expérimentation

Les précautions

L'utilisation thérapeutique des IMAO doit s'entourer d'un certain nombre de précautions pour éviter les conséquences fâcheuses de l'inhibition de l'enzyme.

Celles-ci sont dominées par le risque de survenue de crises hypertensives dues à la présence d'amines pressives au niveau des récepteurs adrénergiques. En effet, on admet que trois mécanismes s'intriquent (3). La MAO hépatique et intestinale étant inhibée, la dégradation des amines pressives ne se produit pas ; d'autre part, les mécanismes de recaptage au niveau de la terminaison neuronale sont bloqués (du fait de la saturation en catécholamines). Enfin, les récepteurs sevrés en médiateur sont sensibilisés.

La présence de ces amines pressives peut être, soit le fait de l'administration de médicaments à visée hypertensive ou analeptique cardiovasculaire, soit due à l'ingestion de produits alimentaires riches en tyramine.

Ainsi doivent être interdits dans l'alimentation les fromages fermentés qui sont riches en tyramine, quand sont utilisés les IMAO.

De même, certaines boissons alcoolisées sont proscrites, à la fois parce que les effets de l'alcool peuvent être potentialisés et parce que l'éthanol peut s'y trouver lié à des amines pressives à faibles doses⁽²⁾, tels les vins de Bordeaux.

Les médicaments de type sympathomimétiques sont contre-indiqués, quels qu'ils soient.

.../...

En dehors des vasopresseurs, beaucoup d'autres médicaments voient leurs effets potentialisés par les IMAO, c'est le cas de certains hypotenseurs, des phénothiazines, des barbituriques.

La péthidine doit être formellement évitée. L'association avec les anti-dépresseurs imipraminiques est également absolument contre-indiquée. L'anesthésie générale pose des problèmes chez les malades traités par les IMAO : les morphiniques sont interdits ; les effets des anesthésiques généraux sont imprévisibles et ces malades ont une tension très labile.

Les effets des IMAO ne disparaissent qu'une quinzaine de jours après cessation de leur administration ; la levée des contre-indications ne peut se faire qu'après cette durée.

Les auteurs ont tenu compte de toutes ces limitations à l'emploi des IMAO dans le cadre des expérimentations cliniques du Chlorhydrate de Pargyline. Ont été exclus, les sujets présentant des troubles viscéraux graves, telles les grandes insuffisances hépatiques ou rénales.

Les malades traités en ambulatoire ne devaient, en aucun cas, prendre d'autres médicaments sans l'avis favorable de leur médecin et avaient été avertis des restrictions nécessaires à effectuer dans le choix de leur alimentation.

.../...

B - Expérimentations utilisant le Chlorhydrate de Pargyline seul

Même si, chronologiquement, les travaux dont nous allons tout d'abord présenter les résultats sont postérieurs à ceux effectués aux U.S.A. utilisant l'association avec la méthyclothiazide, il nous paraît plus logique de rendre compte en premier lieu des expérimentations portant sur le Chlorhydrate de Pargyline utilisé seul (ou du moins non systématiquement associé à la méthyclothiazide).

1°) Expérimentation réalisée par P. Milliez et Ph. Tcherdakoff à l'Hôpital Broussais (17).

Vingt-trois malades, dont 18 présentaient une hypertension sévère ou maligne, ont été soumis au traitement par le Chlorhydrate de Pargyline.

La durée du traitement a été, en général, assez brève :

- . inférieure à 15 jours pour 5 patients,
- . inférieure à un mois pour 6,
- . de un à deux mois pour 7,
- . plus de deux mois pour 5.

Posologie : les doses d'attaque ont été de 1 à 2 comprimés de Chlorhydrate de Pargyline ;

les doses d'entretien se situent pour 11 malades entre 1/2 et 2 comprimés par jour ; à 3 comprimés pour 5 ; à 4 comprimés pour 4 et à 5 comprimés pour 3.

Dans 7 cas, après un accroissement progressif de la posologie, il a fallu réduire les doses en raison d'une chute de la T.A. trop importante, ou de la survenue d'effets secondaires.

Résultats :

- En orthostatisme - Parmi ces 23 malades, 7 ont eu un résultat satisfaisant (baisse tensionnelle égale ou supérieure à 2 cm de mercure pour la maxima, et égale ou supérieure à 1 cm pour la minima) ; 7 autres ont eu un résultat très satisfaisant (tension inférieure à 15/10).

- En décubitus - Il y a eu 7 résultats satisfaisants et 4 très satisfaisants.

Observations :

- . Une normalisation tensionnelle avec régression des signes du fond d'oeil et d'HVG électrique a été observée chez 2 malades présentant une HTA sévère.
- . La durée très brève du traitement pour 5 patients ne permet pas de se faire une idée de l'efficacité du traitement en ce qui les concerne ; le délai d'action du médicament étant de 15 jours à 3 semaines.
- . Il semble que le traitement par la pargyline soit efficace, que l'on trouve ou non une cause à l'hypertension, ou que les patients aient subi une intervention palliative (sympathectomie, surrénalectomie).
- . Les auteurs concluent à l'efficacité de ce médicament anti-hypertenseur et pensent qu'il doit être réservé aux HTA sévères, rebelles aux autres thérapeutiques.

2°) Expérimentation effectuée à Lille par H. Warembourg et M. Bertrand (19)

Trente et un malades hospitalisés, répartis en 18 HTA bénignes, 9 HTA sévères et 4 HTA malignes, reçoivent la pargyline à doses fixes dans 27 cas :

- . 1 comprimé par jour : 2 cas
- . 2 comprimés par jour : 17 cas
- . 3 comprimés par jour : 7 cas
- . 4 comprimés par jour : 1 cas

La durée du traitement est, ici également, assez brève

- . moins de 15 jours : 9 cas
- . de 15 jours à 1 mois : 17 cas
- . de 1 à 2 mois : 4 cas
- . plus de 2 mois : 1 cas

Résultats :

- . 13 résultats très satisfaisants (TA inférieure à 15/9)
- . 10 satisfaisants (maxima diminuée de 2 cm Hg, minima diminuée de 1 cm Hg)
- . 8 échecs.

.../...

Observations :

Cette étude présente, en outre, l'intérêt de préciser la variation de la tension artérielle en fonction du temps et souligne aussi l'existence d'un délai avant l'obtention de l'effet hypotenseur.

	1er jour	5ème jour	10ème jour
Maxima inchangée	10 cas	7 cas	3 cas
Minima inchangée	17 cas	9 cas	8 cas

Les auteurs estiment que " la pargyline mérite de tenir une large place dans l'arsenal thérapeutique de l'HTA ".

C - Expérimentations utilisant le Chlorhydrate de Pargyline
associé à la Méthyclothiazide

1°) Intérêt de l'association

- Travaux de Bryant et col. (10)

Les auteurs rapportent leurs conclusions issues du traitement au long cours d'hypertendus par le Chlorhydrate de Pargyline, seul ou en association.

. Chez 38 malades hospitalisés, la pression de contrôle qui va servir de référence, est obtenue à la suite d'un traitement par placebo, pendant une moyenne de 15 semaines.

Après un traitement par le Chlorhydrate de Pargyline seul ayant duré 23 semaines, la moyenne des doses administrées étant de 98 ± 31 mg par jour en une seule prise, les résultats suivants sont obtenus.

Pression en mm/Hg	Décubitus		Orthostatisme	
	Systolique	Diastolique	Systolique	Diastolique
Pression de référence	199 ± 20	111 ± 17	191 ± 24	115 ± 15
Pression finale	166 ± 28	102 ± 18	153 ± 29	97 ± 19
Différence	33 ± 24	9 ± 18	38 ± 27	18 ± 17

La différence est statistiquement significative ; la diastolique en orthostatisme subit une réduction plus importante que la diastolique en décubitus :

- 13 malades (35 %) n'ont pas subi de modifications substantielles de la pression de décubitus ;
- 10 (26 %) n'ont pas obtenu une diminution soutenue de 20 mm Hg pour la systolique et de 15 mm Hg pour la diastolique ;
- 15 (39 %) ont maintenu la même réduction tensionnelle jusqu'à la fin du traitement.

.../...

. Quatorze de ces malades ont ensuite subi un traitement avec un placebo, puis pargyline seule, puis méthyclothiazide, puis association méthyclothiazide-pargyline. Pour ces 14 patients, les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous.

	Dose mg	Durée semaines	Décubitus		Orthostatisme	
			Systolique	Diastolique	Systolique	Diastolique
P. de référence			199 $\pm$ 13	110 $\pm$ 16	190 $\pm$ 18	144 $\pm$ 16
P. finale Pargyline	140 $\pm$ 50	38 $\pm$ 12	165 $\pm$ 26	100 $\pm$ 16	152 $\pm$ 24	94 $\pm$ 14
P. finale Méthyclo.	10 mg	8 $\pm$ 6	174 $\pm$ 19	107 $\pm$ 11	169 $\pm$ 22	107 $\pm$ 15
P. finale Pargyline + Méthyclo.	89 $\pm$ 51 10 mg	27 $\pm$ 19 27 $\pm$ 19	147 $\pm$ 26	94 $\pm$ 15	136 $\pm$ 26	89 $\pm$ 6
Différence associa- tion - Pargyl.seule			18 $\pm$ 26	6 $\pm$ 15	16 $\pm$ 25	5 $\pm$ 15

Il apparaît ainsi que, lorsque la méthyclothiazide est associée à la pargyline, le résultat est nettement supérieur à la pargyline seule, et qu'il est obtenu avec des doses bien moindres de ce produit (89 mg $\pm$ 51 au lieu de 140 $\pm$ 50).

D'autre part, la plus grande efficacité de l'association est prouvée par les faits suivants :

	Pas de réponse	Réponse non soutenue	Réponse soutenue
Pargyline	3 (21 %)	5 (36 %)	6 (43 %)
Association	0	4 (29 %)	10 (71 %)

.../...

Un autre résultat intéressant ressort de l'utilisation du Chlorhydrate de Pargyline déméthylé chez 9 sujets, pendant 4 semaines en moyenne (dose moyenne 78 mg) . Il n'y a pas d'effet significatif relatif à la modification tensionnelle, ni d'ailleurs d'effets secondaires alors qu'il s'agit d'un IMAO aussi puissant que le Chlorhydrate de Pargyline. Ceci constitue un argument en faveur de l'absence de corrélation entre effet hypotenseur et effet IMAO.

2°) Les preuves de l'efficacité de l'association

- Travaux de Sutnick et col. (11)

L'étude précédente a déjà fait apparaître l'intérêt de l'association pargyline-méthyclothiazide. Les travaux de Sutnick et col. vont les confirmer et en donner une idée encore plus précise.

Ces auteurs ont étudié l'effet du diurétique à doses fixées (5 mg) sur la pargyline, à doses également fixées (50 mg).

Vingt malades atteints d'une HTA essentielle, en général sévère, subissent tous quatre séries de traitement de 4 semaines chacune :

- . 50 mg de pargyline seule
- . 5 mg de méthyclothiazide seule
- . 50 mg de pargyline + 5 mg de méthyclothiazide
- . placebo

L'ordre dans lequel s'effectue les séries de traitement est établi par le hasard pour chaque patient. Les patients sont traités en externe.

Résultats :

Une chute de PA de 30 mm Hg pour la systolique et de 20 mm Hg pour la diastolique est considérée comme réponse favorable.

Les réponses favorables se répartissent ainsi :

. pargyline seule	15 malades	75 %
. méthyclothiazide seule	14 malades	70 %
. placebo	5 malades	25 %
. association	18 malades	90 %

.../...

Une baisse tensionnelle à la fois diastolique et systolique est observée dans :

- . 50 % avec la pargyline seule
- . 30 % avec la méthyclothiazide
- . 70 % avec l'association
- . 10 % avec le placebo.

L'effet hypotenseur de 50 mg de pargyline est le même que celui de 5 mg de méthyclothiazide en position couchée, mais il est beaucoup plus important en orthostatisme.

La réponse à l'association en position couchée est plus importante que la réponse à l'une des deux drogues prises isolément.

En position debout, la réponse à l'association n'est pas plus grande que celle de la pargyline seule.

Il apparaît ainsi que l'adjonction de méthyclothiazide à la pargyline augmente la réponse hypotensive de décubitus, ce qui aurait pour conséquence intéressante de diminuer la fréquence des effets secondaires dus à l'hypotension orthostatique.

- J. Lenègre et L. Scebat (18bis) - rapportent les résultats d'une expérimentation de la pargyline seule ou associée à la méthyclothiazide au cours de traitements de longue durée. Il s'agit de 43 malades dont 15 ont eu leur hypertension découverte à la suite de troubles ou accidents divers (angor, fibrillation, insuffisance cardiaque).

La tolérance est bonne chez 9 malades, 10 autres n'ont que des troubles mineurs divers et 24 ont eu des complications mais 4 seulement ont été hospitalisés.

.../...

Trente et un de ces malades avaient déjà subi antérieurement d'autres thérapeutiques (réserpine, diurétiques, dérivés de l'hydralazine, ganglioplégiques ...) qui avaient été abandonnées pour leur inefficacité ou leur mauvaise tolérance.

Méthodes

Après examen complet de l'appareil cardio-vasculaire, les malades étaient laissés sans traitement et au régime hyposodé simple pendant un mois. La tension mesurée à l'issue de cette période a servi de TA de référence.

Au début du traitement, les malades ont été vus tous les 15 jours, puis une fois l'effet désiré obtenu, ils ont subi des examens chaque mois, puis tous les deux ou trois mois à partir du sixième mois.

Doses d'attaque et d'entretien

- Octobre à décembre 1963 - 10 mg de pargyline ; augmentation de 10 mg chaque quinzaine si besoin, sans autre médicament.
- A partir de janvier 1964 - dose initiale de 25 mg portée si besoin à 50 mg après 15 jours, puis 5 mg de méthyclothiazide sont ajoutés, si échec ou effet insuffisant.
- A partir de janvier 1966 - des comprimés contenant à la fois 25 mg de Chlorhydrate de Pargyline et 2,5 mg de méthyclothiazide sont substitués aux comprimés séparés. La dose initiale est alors de 1 comprimé par jour, puis on passe à 2 comprimés en cas d'échec 15 jours après, puis 3 comprimés 3 semaines après si le résultat est nul ou insuffisant.

Un régime sans sel a été ordonné systématiquement et les malades ont été soumis aux restrictions décrites précédemment (§ conditions expérimentales).

Il nous a paru utile de préciser ces méthodes, car ce sont elles qui sont à la base des conclusions pratiques exposées au chapitre VI.

.../...

Résultats

La tension artérielle a été mesurée en position debout ; le but étant d'obtenir une baisse de la diastolique d'au moins 20 mm Hg, ou bien une valeur de celle-ci inférieure ou égale à 90 mm Hg.

1) Un groupe de 15 malades a reçu seulement le Chlorhydrate de Pargyline ;

- . 3 fois le traitement a été inefficace
- . 2 fois il a été interrompu (état hypomaniaque, caphalées)

Dix malades ont bénéficié de ce traitement ; la baisse moyenne est de :

- . 35 mm / 27 mm debout
- . 32 mm / 19 mm décubitus

La durée moyenne est de 23 mois (1 à 42 mois) et la dose moyenne de 32 mg pour ces dix malades.

2) Un deuxième groupe a reçu la méthyclothiazide en association. Parmi les 30 malades du deuxième groupe, 22 ont reçu la méthyclothiazide dans une proportion fixe par rapport à la pargyline - 2,5 mg de méthyclothiazide pour 25 mg de pargyline.

Il y a eu 25 malades qui ont vu leur tension réduite, soit 83,3 % et 5 échecs, soit 16,7 %.

La baisse moyenne pour les 25 succès est de :

- . 66 mm / 23 mm Hg debout
- . 42 mm / 25 mm Hg couché.

Vingt et un malades ont suivi ce traitement pendant une moyenne de 22 mois (de 5 à 46). La dose moyenne a été de 48,7 mg de pargyline (à peu près 2 comprimés d'Euditron).

Cette dose est supérieure à celle du premier groupe, ce qui s'explique par le fait que les malades de ce premier groupe avaient réagi rapidement au seul chlorhydrate de pargyline, alors que la méthyclothiazide a été adjointe aux malades du deuxième groupe en cas d'échec, au bout de 5 semaines de traitement avec l'IMAO seul.

(Ainsi, les conclusions de Bryant et col.⁽¹⁰⁾ ne sont pas infirmées)

.../...

Les auteurs concluent à l'indication du médicament dans tous les cas d'hypertension artérielle essentielle et indiquent les conditions à respecter pour entreprendre et continuer le traitement.

Celles-ci seront exposées au chapitre "conduite du traitement"

- P. Chiche (16) - au cours d'une expertise clinique effectuée en 1965 sur 35 patients traités en ambulatoire, rapporte que le traitement par le Chlorhydrate de Pargyline seul a donné 75,6 % de succès.

Des salidiurétiques (essentiellement la méthyclothiazide) ont été associés principalement dans le cadre du traitement de l'insuffisance cardiaque associée dans 16 cas, et l'auteur conclut à l'utilité de cette association.

Les résultats concernant la T.A. prise en orthostatique et la moyenne des variations chez les 35 malades a été :

Moyennes	Avant traitement	Après traitement	Différence
Systolique	19,2	17,3	1,9
Diastolique	11,3	9,3	2

- . 21 malades ont eu une tension normalisée ;
- . 6 ont présenté une amélioration très sensible ;
- . 8 échecs pour des malades n'ayant été soumis qu'à de faibles doses (12,5 mg) pendant une durée brève (15 jours).

La posologie efficace se situe aux environs de 25 mg ; le produit paraît agir sans brutalité et est très maniable.

.../...

- Dorris et col. (5) - Au cours d'une étude effectuée chez 11 hypertendus traités avec placébos, puis pargyline, puis association pargyline-méthyclothiazide, ces auteurs aboutissent à des conclusions semblables quant à l'utilité de l'adjonction du diurétique.

La baisse de tension artérielle est plus importante, de façon significative, chez les patients traités avec l'association qu'avec la pargyline seule ; elle adoucit, d'autre part, la réponse hypotensive et tend à réduire la différence entre la pression orthostatique et la pression de décubitus.

La durée moyenne des traitements étant de 21 semaines, les résultats établis par Sutnick et col. pour une durée de 4 semaines sont retrouvés et confirmés pour des traitements au long cours.

3°) Expérimentations avec le médicament sous sa forme définitive.

- H.J. Hamm (12) - Etudie les effets obtenus à l'aide de doses identiques pour tous les malades traités par l'association méthyclothiazide-pargyline.

Il s'agit de 27 hypertendus dont la maladie est connue et traitée depuis longtemps pour la plupart, et présentant une forme essentielle et non sévère de la maladie.

Chez 21 d'entre eux, la T.A. n'est pas suffisamment réduite ou bien les effets secondaires dus aux autres médicaments sont particulièrement gênants ; la pression de référence est la plus basse obtenue avec les autres thérapeutiques ou sans traitement pour ceux qui n'en ont pas encore subi.

Le médicament est présenté sous la forme terminée de l'association : Euditron - 25 mg de Chlorhydrate de Pargyline et 2,5 mg de Méthyclothiazide.

Tous les malades reçoivent un comprimé par jour au début et deux seulement d'entre eux auront leur dose modifiée : 2 comprimés pour l'un, 1/2 comprimé pour l'autre.

La thérapeutique dure de 3 à 14 mois.

Les résultats sont favorables dans l'ensemble.

On observe une diminution de 4 mm pour la systolique et de 17 mm pour la diastolique en orthostatisme, ainsi que 36/17 en position assise.

L'intérêt de cette étude, par rapport aux précédentes, est de montrer le bénéfice obtenu par la thérapeutique avec l'Euditron, lorsque d'autres médicaments ont obtenu un résultat incomplet. D'autre part, elle montre que de bons résultats sont atteints avec de faibles doses.

Il est vrai que les patients choisis ne présentaient pas d'HTA sévère.

- N. Shafer (13) - Rapporte qu'au cours d'une expérimentation portant sur 50 malades suivis en externe, 43 voient leur tension normalisée, dont 36 avec des doses quotidiennes équivalant à 1 comprimé d'Euditron.

La durée du traitement était de 12 semaines à un an.

Moyennes	Debout	Assis	Couché
Avant traitement	183 / 110	186 / 111	189 / 112
Après traitement	127 / 82	132 / 84	140 / 88
Différence	56 / 28	54 / 27	49 / 24

Ces résultats confirment que,

- d'une part l'hypotension orthostatique résultant de la pargyline seule est adoucie par l'utilisation de l'association avec la méthyclothiazide qui produit une baisse franche de la pression de décubitus ;

- et d'autre part, qu'une dose modérée du médicament - 1 comprimé d'Euditron - permet d'obtenir des résultats dans de nombreux cas, ici 72 %.

Utilisant au début du traitement une dose plus faible (1/2 comprimé d'Euditron), W.S. Breall ⁽¹⁴⁾ obtient une normalisation tensionnelle chez bon nombre de ses patients suivis en externe, sans modification de posologie.

L'obtention de résultats, avec des doses aussi modérées, n'est pas rapportée par tous les auteurs ; ainsi, L. Fletcher ⁽¹⁵⁾ obtient des normalisations tensionnelles avec 2 comprimés par jour.

D - Les effets secondaires du médicament

Au cours de l'expérimentation effectuée par Bryant et col.⁽¹⁰⁾, les effets secondaires typiques de l'inhibition de la MAO apparurent chez la majorité des 37 patients traités avec le Chlorhydrate de Pargyline utilisé seul.

Les plus fréquents furent :

- . Insomnie 42 %
- . Vertiges 39 %
- . Malaises (orthostatiques) 37 %
- . Excitation 24 %

Ces auteurs dénombrent 22 effets secondaires symptomatiques des IMAO, ce qui, chez 38 patients, représente 836 symptômes possibles (22 x 38) ; or il en survint 103, ce qui représente une fréquence de survenue de 13 %.

En adoptant la même façon de calculer chez 14 patients qui reçurent l'association pargyline-méthyclothiazide, on observe une fréquence de survenue de 1 %, ce qui représente une diminution relative des effets secondaires de 91 %.

Ce qui est un autre aspect de l'intérêt de l'adjonction du diurétique.

1) Les troubles orthostatiques

Sutnick⁽¹¹⁾ rapporte que les effets secondaires relevant de l'hypotension orthostatique surviennent chez 35 % des sujets traités avec la pargyline (50 mg) et méthyclothiazide (5 mg) pour 90 % de succès, alors qu'ils apparaissent chez 52 % des malades traités avec la pargyline seule, au cours d'une expérience antérieure, avec 84 % de succès.

Dorris et Feinsilver⁽⁵⁾ - notent que les vertiges et les malaises transitoires sont les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés, surtout lors du moment du passage en position orthostatique.

.../...

Ces symptômes disparaissent souvent quand les doses optimales sont atteintes et ne sont surtout gênants qu'à la phase mitrale du traitement. Ils sont d'autant moins fréquents et moins sévères que l'on augmente progressivement les doses. Le traitement n'a, en aucun cas, été interrompu par ces auteurs en raison des troubles orthostatiques. Une diminution des doses fut parfois nécessaire pour les réduire, mais toujours compatible avec une baisse tensionnelle satisfaisante.

Avec la pargyline seule, le Pr. Tcherdakoff ⁽¹⁷⁾ relève 4 cas de malaises orthostatiques et 3 cas de vertiges dans une série de 23 malades qui n'ont conduit à suspendre la thérapeutique qu'une seule fois.

Dans son expertise clinique, le Dr. Chiche ⁽¹⁶⁾ rapporte n'avoir décelé aucun signe objectif ou subjectif d'hypotension orthostatique.

Pour 30 malades de l'expertise du Pr. Lenègre ⁽¹⁸⁾, la chute de TA s'est accompagnée une seule fois de manifestations cliniques, 5 fois les vertiges signalés n'accompagnent qu'une faible baisse de la tension.

Ces manifestations ne se reproduisent plus malgré la poursuite du traitement et l'obtention d'une tension plus basse.

Il apparaît ainsi que, bien qu'étant les effets secondaires les plus fréquemment observés, les manifestations d'hypotension orthostatique soient tenues pour mineures pour tous les auteurs et qu'elles tendent à disparaître en général avec le temps.

2) L'insomnie

Observée chez 42 % des malades de Bryant pour les patients traités avec la pargyline seule, elle se situe aux alentours de 20 % des cas pour les autres auteurs.

Quand elle est sévère, elle pose des problèmes du fait de la contre-indication des barbituriques.

.../...

3) Les autres effets secondaires rencontrés

Il s'agit de troubles digestifs divers (constipation, brûlures gastriques, nausées), qui ne posent pas de problèmes majeurs.

Certains troubles sexuels ont été signalés : impuissance, éjaculation retardée (10,17).

Une hypersudation, des céphalées, un épisode de langue noire ont aussi été rencontrés (18 bis).

On été également observés : sensation de bouche sèche, d'obstruction nasale, de brouillard nocturne.

4) Les effets sur le psychisme

Le Chlorhydrate de Pargyline appartenant à une catégorie de médicaments utilisés d'abord à titre d'anti-dépresseurs, on peut s'attendre à observer une action au niveau de la sphère neuropsychique.

Tous les auteurs s'accordent à reconnaître les effets bénéfiques du traitement sur l'humeur et le tonus psychique des malades.

Dorris et Feinsilver⁽⁵⁾ notent l'apparition d'une impression de bien-être et une augmentation de vigueur chez les hypertendus qui présentaient une note dépressive avant le traitement. Cependant, les malades qui présentaient une bonne adaptation mentale ont manifesté hyperactivité et insomnie temporaires.

Il faut citer, par ailleurs, la survenue d'état hypomaniaque ; celle-ci étant imprévisible. Elle atteint un nombre infime de cas, mais est signalée par certains auteurs (10, 22, 18 bis).

.../...

5) Les effets sur l'angine de poitrine

Cette autre propriété des IMAO trouve également ici une heureuse application; nombreux étant les hypertendus présentant une insuffisance coronarienne associée. Devant la disparition ou l'atténuation des manifestations angineuses, ces malades qui éprouvent aussi une sensation de mieux-être ont tendance à se surmener ; il est nécessaire de les prévenir du danger qu'ils encourent de la part d'efforts excessifs (15, 18bis).

6) Les troubles liés à l'administration de la méthyclothiazide

Il s'agit d'accès de goutte déclenchés par les diurétiques (5, 18bis) et de crampes musculaires liées à l'hypokaliémie.

Il faut également respecter les contre-indications à l'emploi des salidiurétiques et donner les traitements adjuvants nécessaires.

7) La tolérance biologique

Dès les premières expérimentations cliniques, les diverses données biochimiques ont été l'objet de contrôle en diverses étapes du traitement.

Comme au cours de l'étude de la toxicité chez l'animal, il n'y eut aucune modification des constantes biologiques qui expriment l'état des fonctions hépatiques, hématopoïétiques ou rénales.

Dorris ⁽⁵⁾ note une augmentation du sodium sanguin de 4 mcg/litre et du potassium de 0,53 mcg/litre sous pargyline seule ; ces effets étant annulés lors de l'adjonction de la méthyclothiazide.

8) En conclusion

Tous les auteurs, et particulièrement le Pr. Lenègre, le Dr. Scebat et le Dr. Chiche qui ont effectué des expertises cliniques en France, sont unanimes pour affirmer la bonne tolérance du produit.

.../...

VII - LA CONDUITE DU TRAITEMENT

Nous nous référons essentiellement au rapport d'expertise clinique du Pr. Lenègre et du Dr. Scebat (18 et 18bis).

1) Traitement d'attaque

Il convient de commencer par une dose de un comprimé de 25 mg par jour.

Le délai d'action du médicament est de 2 à 3 semaines lorsque la dose efficace a été atteinte.

L'action est plus marquée en orthostatisme. Ces deux notions commandent d'observer les règles suivantes :

- . "ne tenir compte que des valeurs de pression artérielle lues en orthostatisme, sans tenter d'obtenir une valeur optima en position couchée " ;
- . "ne pas modifier les doses avant un délai d'observation de 2 semaines, voire de 3 semaines lorsqu'on veut dépasser la dose de 50 mg, car l'action hypotensive peut être différée ".

2) Traitement d'entretien

- Durée d'action après arrêt du traitement -

La diminution des doses efficaces, l'interruption du traitement, volontaire ou due à une négligence, entraîne le retour des chiffres tensionnels à leur niveau initial ; l'effet hypotenseur ne persistant pas au-delà du 8ème jour.

La reprise du traitement aux mêmes doses entraîne les mêmes effets hypotenseurs.

- L'accoutumance -

Les expérimentateurs ont mis en évidence un phénomène d'échappement de l'efficacité thérapeutique.

.../...

Ainsi, dans 6 cas, ces auteurs observent après une période de bons résultats une augmentation progressive de la tension qui n'atteint pas cependant les chiffres mesurés avant le traitement.

Par contre, l'arrêt du médicament pendant quelques semaines, peut lors de la reprise, lui rendre son efficacité.

- La substitution des thérapeutiques -

Le Dr. Chiche ⁽⁶⁾ note que chez les malades traités par les dérivés du Rauwolfia, la substitution par le Chlorhydrate de Pargyline s'effectue du jour au lendemain sans accidents secondaires et avec une plus grande efficacité.

VIII - C O N C L U S I O N

A l'issue de cet exposé, il appartient de faire le point des réflexions que suggèrent les études et les expérimentations effectuées sur l'association de Chlorhydrate de Pargyline et de Méthyclothiazide (Euditron).

Il importe, tout d'abord, de souligner l'originalité du produit qui réside dans l'utilisation d'un IMAO, spécialement dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Le Chlorhydrate de Pargyline, qui intervient donc ici, présente toutes les propriétés pharmacologiques qui permettent de le classer parmi les antidépresseurs thymérétiques. C'est en outre, un puissant inhibiteur de la mono-amine-oxydase (MAO).

Il demeure, et c'est aussi un aspect particulier et intéressant, qu'on ne peut aujourd'hui ni infirmer, ni confirmer de façon formelle, l'existence d'une relation entre ses propriétés inhibitrices de la MAO et son action hypotensive. Les partisans de chacune des deux thèses ayant de solides arguments à faire valoir.

Le seul point acquis est qu'il n'agit pas en réduisant le débit cardiaque, mais en diminuant les résistances vasculaires. C'est peut-être à ce niveau que vient s'ajouter l'action de la Méthyclothiazide, mais le mécanisme de l'hypotension induite par les diurétiques thiazidiques n'est pas encore connu, lui non plus.

L'action conjuguée du diurétique et de l'IMAO réalise une baisse harmonieuse de la tension artérielle comme le montrent les expérimentations françaises et étrangères.

.../...

Toutes les études rapportées mettent en évidence l'efficacité incontestable du produit ; les baisses tensionnelles étant franches, portant sur la minima et la maxima. Le pourcentage de succès thérapeutique se situant aux alentours de 80 p. 100 pour les traitements au long cours. La baisse tensionnelle demande un certain délai pour s'établir et se fait sans brutalité.

L'obtention d'un bon résultat suppose un ajustement progressif, en maintenant les doses par paliers de deux ou trois semaines avant de les augmenter. La tension ainsi obtenue est, en général, stable. Il faut cependant noter la possibilité d'accoutumance avec diminution ou perte de la réponse au médicament. L'interruption momentanée permet, à la reprise de la thérapeutique au bout de quelques semaines, de retrouver l'efficacité antérieure.

La place de l'association de Chlorhydrate de Pargyline et de Méthyclothiazide dans l'arsenal thérapeutique de l'hypertension artérielle mérite d'être située. Il ne s'agit pas d'un produit à utiliser lorsqu'il est urgent de faire baisser la tension, du fait de son long délai d'action (deux à trois semaines).

En raison de la prudence dont il faut s'entourer et de son efficacité, il ne concerne guère les hypertensions légères ou labiles qui répondent bien aux thérapeutiques habituelles.

Par contre, il est particulièrement indiqué dans tous les cas d'hypertension modérée ou sévère, surtout lorsque la pression diastolique est élevée, également lorsqu'une insuffisance cardiaque congestive vient compliquer la maladie, ou bien encore lorsqu'une insuffisance coronarienne s'ajoute au tableau clinique, en raison de ses propriétés anti-angineuses. De même, son action antidépressive présente un grand intérêt dans une maladie où les facteurs thymiques interviennent souvent.

.../...

C'est également le médicament à utiliser dans le traitement de l'hypertension artérielle, quand d'autres ont échoué.

La prescription d'un IMAO, à quelle fin thérapeutique que ce soit, ne s'effectue pas sans une certaine circonspection et c'est bien souvent la crainte de ne pas être le maître des conséquences éventuellement néfastes de cette catégorie de produits, qui les fait écarter de la panoplie du médecin.

Pour ce qui concerne le Chlorhydrate de Pargyline, tous les auteurs s'accordent à reconnaître son excellente tolérance, lorsqu'on s'est entouré des précautions nécessaires et qu'on a respecté les contre-indications. Il suffit, en effet, de soumettre le malade à un certain nombre de règles simples qui n'entravent guère sa vie. Pour peu qu'il soit à même de bien comprendre l'enjeu de la thérapeutique, il acceptera sans trop de peine, les quelques restrictions qu'elle implique, en particulier sur le plan alimentaire (pas de fromages, de café, d'alcools).

Le médecin doit également surveiller l'association avec d'autres médicaments et interdire les vasopresseurs, les dérivés imipraminiques, la péthidine et connaître les risques de l'anesthésie générale dans les cas de ce traitement. Compte tenu de la longue durée d'élimination du produit, il importe de ne lever les interdictions et les contre-indications qu'au bout de trois semaines au moins, après cessation de la thérapeutique.

Par ailleurs, les malades atteints de graves insuffisances hépatiques, ceux dont l'hypertension résulte d'un phéochromocytome, d'une hyperthyroïdie et ceux présentant des troubles psychiques graves (manie, schizophrénie), doivent être exclus de cette thérapeutique.

.../...

L'utilisation de l'association de Chlorhydrate de Pargyline et de Méthyclothiazide bénéficie maintenant de six ou sept années d'expérience en France, en particulier dans le Service du Pr. Milliez à l'Hôpital Broussais, où elle se poursuit encore actuellement.

C'est le meilleur gage de son efficacité, de sa maniabilité et de sa bonne tolérance.

[illegible]

le Président de Thèse

Pr. P. MILLIEZ

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. P. MILLIEZ

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

B I B L I O G R A P H I E

1. SWETT, L.R., MARTIN, W.B., TAYLOR, J.D., EVERETT, G.M., WYKES, A.A. et GLADISH, J.C. - Structure Activity Relations in the Pargyline Series - Annals of New York Academy of Sciences ; 1963, 8 juillet, Vol. 107, pp. 891-98.
2. LABADIE - La Mono-amine-oxydase et ses inhibiteurs - Revue du Practicien ; 1968, Tome XVIII, p. 4647.
3. SIMON, P. - Aspects pharmacologiques des Inhibiteurs de la MAO - Journal de Thérapeutique ; 1970, janvier, Tome I, n° I, p. 5.
4. GESSA, G.L., CUENCA, E. et COSTA, E. - On the Mechanism of Hypotensive Effects of MAO Inhibitors - Annals of New York Academy of Sciences ; 1963, 8 juillet, Vol. 107, pp. 935-44.
5. DORRIS, R.J. et FEINSILVER, O. - A combination of Pargyline Hcl and Methyclothiazide in treatment of hypertension - Clinical Medecine ; 1966, décembre, Vol. 73, pp. 19-22.
6. SCHOEPEKE, H.G. et WIEGAND, R.G. - Relation between Norepinephrine Accumulation or Depletion and Blood Pressure Responses in the Cat and Rat following Pargyline Administration - Annals of New York Academy of Sciences ; 1963, 8 juillet, Vol. 107, pp. 924-34.
7. ORVIS, H.H., TAMAGNA, I.G., HORWITZ, D. et THOMAS, R. - Correlation of Hypotensive Effects and urinary tryptamine levels during Pargyline therapy - Annals of New York Academy of Sciences ; 1963, 8 juillet, Vol. 107, p. 958.
8. KOPIN et AXELROD - The role of Mono-amine-oxydase in the release and metabolism of Norepinephrine - Annals of New York Academy of Sciences ; 1963, 8 juillet, Vol. 107, p. 858.
9. AUTRET et SCHMITT - Pharmacologie des médicaments antihypertenseurs - Journal de Thérapeutique ; 1970, mai, Tome I, n° 5, p. 226.
10. BRYANT, J.M., SCHVARTZ, N., TOROSDAG, S., FERTIG, H., FLETCHER, L., SCHWARTZ, M.S. et QUAN, R.B.F. - Long Term Antihypertensive Effect of Pargyline Hcl with and without Diuretic Sulfonamides - Annals of New York Academy of Sciences ; 1963, 8 juillet, Vol. 107, p. 1023.
11. SUTNICK, A.I., FRANKL, W.S., FEWELL, J.W., ESBENSHADE, H. et BELLO, C.T. - Antihypertensive Effect of Pargyline and Methyclothiazide in Combination - Vascular Diseases ; 1966, juin, Vol. 3, n° 3, pp. 145-54.

.../...

12. HAMM, J. - Pargyline Hydrochloride combined with Methyclothiazide in the treatment of essential hypertension - Current Therapeutic Research ; 1966, août, Vol. 8, n° 8, pp. 378-83.
13. SHAFER, N. - Pargyline hydrochloride and Methyclothiazide in the treatment of hypertension - Medical Times ; 1966, février, Vol. 94, n° 2, pp. 179-82.
14. BREALL - Treatment of hypertension with a combination of Pargyline Hydrochloride and Methyclothiazide - Journal of the American Geriatrics Society ; 1966, Vol. 14, n° 1, p. 85.
15. FLETCHER, L. - A unique antihypertensive combination, Pargyline Hcl and Methyclothiazide : a controlled study of twenty five patients over a nine month period - Current Therapeutic Research ; 1968, août, Vol. 10, n° 8, pp. 394-98.
16. CHICHE, P. - Rapport d'expertise clinique de l'Eutonyl - Décembre 1965 (non publié).
17. TCHERDAKOFF, P., LEROUX-ROBERT, Cl. et MILLIEZ, P. - Traitement de l'hypertension artérielle par le Chlorhydrate de Pargyline - Entretiens de Bichat (Thérapeutique) ; 1966, décembre, n° 10, pp. 582-86.
18. LENEGRE, J. - Rapport d'expertise clinique sur l'Eutonyl - 1965 ; (non publié).
- 18bis . SCEBAT, L. et LENEGRE, J. - Traitement de l'hypertension artérielle par le Chlorhydrate de Pargyline seul ou associé à la Méthyclothiazide - Médecine et Hygiène ; 1968, novembre, n° 848.
19. WAREMBOURG, H. et BERTRAND, M. - Etude clinique d'un nouvel agent antihypertenseur : le Chlorhydrate de Pargyline - Lille Médical (Actualités) ; 1968, Tome XIII, n° 10, pp. 1041-43.
20. BREST, A.N., ONESTI, G., HEIDER, C. et MOYER, J.H. - Cardiac and Renal Hemodynamic Response to Pargyline - Annals of New York Academy of Sciences ; 1963, 8 juillet, Vol. 107, p. 1016.
21. MARONDE, R.F. et HAYWOOD, L.J. - Evaluation of the Mono-amine-oxydase Inhibitor, Pargyline, as an Antihypertensive Agent : A Clinical Results. - Annals of New York Academy of Sciences ; 1963, 8 juillet, Vol. 107, pp. 975-81.
22. BORRERO, J., MARTINEZ, G., CARDENAS, C., RESTREPO, D. et ESCOBAR, A.- Evaluacion clinica del efecto hipotensor del clorhidrato de Pargilina y de la meticlotiacida - Antioquia Medica ; 1965, Vol. 15, n° 3, pp. 159-73.

.../...

23. BOISSIER, J. - Expertise toxicologique et pharmacologique des comprimés d'Eutonyl - Mars 1965 (non publié).
24. DUCROT, H. et CHANARD, J. - Le traitement médical de l'hypertension artérielle essentielle - Revue du Praticien ; 1969, janvier, Tome XIX, n° 2, p. 233.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

- BIBLIOGRAPHIE COMPLEMENTAIRE -

1. ARMANDO-SOTO, C. et GUSTAVO, T.O. - Pargyline Hydrochloride-Methyclothiazide combination in the treatment of hypertension - Rev. Col. Med. Guatemala ; 1967, juin, 18, pp. 73-81.
2. BRAGG, J.B., MATHENY, S.D. et HAYE, J.E. - Clinical Evaluation of a Pargyline Hydrochloride-Methyclothiazide combination in Hypertension - 1966, juillet, pp. 73-75.
3. BUCH, J. - Clinical observations on the use of a combination of Pargyline Hcl and Methyclothiazide in the treatment of hypertension.- Clin. Med. ; 1969, janvier, 76, pp. 26-28.
4. BUEN-ABAD, L.H. - The antihypertensive effect of Pargyline Hcl associated with Methyclothiazide - Semena Medica De Mexico ; 1969, juillet, 60, pp. 323-26.
5. CAMPIONE, K.M. - Effect of antihypertensive (Pargyline Hcl-Methyclothiazide) Therapy on three types of hypertension - Preliminary Report after one year of observation. - J. Amer. Geriat. Soc. ; 1966, mai, 14, pp. 490-96.
6. CARBALLO, R.S., PALLAVICINI, D.R., NOVILLO, L. et CARLSTROM, J.C. - The antihypertensive effect of Pargyline Hydrochloride and Methyclothiazide - Semana Med. ; 1968, Mai, 132, pp. 1159-67.
7. CRUZ, J., BEZAS, A.G., MAZZAROLO, H.M. et SOARES DE ALMEIDA, S. - Treatment of hypertension with a Pargyline-Methyclothiazide combination - Revista Brasileira de Medicina ; 1967, mai, 24, pp.353-3.
8. ESPASANDIN, W., PRITSCH, L.E., BOITMAN, D. et SADI, I. - Action of a Mono-amine-oxydase (MAO) inhibitor and its association with a diuretic thiazine in arterial hypertension - Sistole ; 1967, 50-52, pp. 279-87.
9. JORGE-MAURY, H. - Pargyline-Methyclothiazide in the treatment of arterial hypertension - La Semana Medica ; 1969, janvier, 134, 1-5.
10. MARTINEZ-CORTES, F. et GRAVIOTO FLORES - Treatment of essential arterial hypertension with Pargyline Hcl and Methyclothiazide - Rev. Med. Hosp. Gen. ; 1968, octobre, 31, pp. 767-73.
11. MELFI, M. et COLODRO, I. - Antihypertensive effect of pargyline-Methyclothiazide combination - Its mode of action. - Rev. Med. de Chile ; 1968, janvier, 96, 22-6.

.../...

12. MELLO-DE-VASCONCELLOS, E. - Clinical Evaluation of Pargyline Hcl Combined with Methyclothiazide in the treatment of arterial hypertension - J. Brasil. Doenc. Torac. ; 1967, avril, 3, n° 2, pp. 1113-17.
13. MENNA, J. - Therapeutic Study with a new antihypertensive preparation - La Semana Medica ; 1968, decembre, 133, pp. 1547-49.
14. PICKERING, B.I. - Pargyline Hcl and Methyclothiazide combined in the treatment of hypertension in diabetic patients - Arizona Med. ; 1968, novembre, 25, pp. 974-79.
15. PERGOLA, F. et ESPARRACH, E. - Pargyline-Methyclothiazide in the treatment of arterial hypertension - Presna Universitaria ; 1968, mai, 218, pp. 3439-3441.
16. POLLACK, P.J. - Pargyline Hydrochloride and Methyclothiazide combined in the treatment of hypertension - Current. Therap. Res. ; 1965, janvier, 7, pp. 10-18.
17. ROJAS-DUARTE, M. - Treatment of hypertension with pargyline-Methyclothiazide combination. - Prensa Medica Argentina ; 1968, Septembre, 55, pp. 1515-18.
18. SALDANHA, R.V. et ADACHI, T. - Hypotensive activity of a Pargyline-Methyclothiazide combination - Revista Brasileira of Medicina ; 1968, février, 25, n° 2, pp. 102-107.
19. SOBRINHO, C.F.M. - Clinical study of hypertensive patients treated with Pargyline-Methyclothiazide combination - Brasil Medico ; 1967, nov.-déc. , 81, n° 6.
20. TUERO, P. - Activity of Pargyline-Methyclothiazide in patients with moderate to severe essential arterial hypertension - Prensa Universitaria ; 1969, avril, 266, pp. 4748-50.
21. VUKUSIC, A., GARCIA, R. et PEREZ-OLEA, J. - Vascular Reactivity of Hypertensives treated with a Pargyline-Methyclothiazide combination - Rev. Med. de Chile ; 1968, janvier, 96, pp. 27-30.
22. WALDMANN, E.B. et NICKAS, G. - Pargyline Hydrochloride combined with Methyclothiazide in the treatment of hypertension - Arizona Med. ; 1967, avril, 24, pp. 343-46.

— : — : — : — : — : — : — : —

